REPUBLIQUE FRANCAISE

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS N° 2016.0025/AC/SEM du 16 mars 2016 du collège de la Haute Autorité de santé en vue de l'inscription sur la liste prévue à L. 5123-2 du code de la santé publique de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 16 mars 2016

Vu les articles L. 161-37, L. 161-41 et R. 161-77 du code de la sécurité sociale,
Vu la demande du laboratoire Merck-Sharpe and Dohme en vue de l'inscription du produit KEYTRUDA sur la liste prévue à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique en date du 24 août 2015,
Vu la décision n° 2015.0026/DP/SEM du 16 septembre 2015 du président de la Haute Autorité de santé,
Vu la proposition d'avis de la Commission de la transparence du 18 novembre 2015,
Vu le projet d'avis adopté par le collège en sa séance du 20 janvier 2016,
Vu les observations transmises par le laboratoire Merck-Sharpe and Dohme et présentées à la séance du 16 mars 2016,

ADOPTE L'AVIS SUIVANT :

KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

B/1 flacon (verre) 15 ml (CIP : 34009 550 065 5 8)

Laboratoire MSD

DCI	pembrolizumab
Code ATC (2015)	L01XC18 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	**Inscription**
Liste concernée	**Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indication concernée	**« KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). »**

SMR	**Important**
ASMR	**Compte tenu des données disponibles, le collège considère que KEYTRUDA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).**
Place dans la stratégie thérapeutique	**La prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résécable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation B-RAF de la tumeur :** **- En l'absence de mutation B-RAF et selon les recommandations de l'ESMO et du NCCN, le nivolumab (OPDIVO) et le pembrolizumab (KEYTRUDA) sont l'option préférentielle pour la première ligne de traitement.** **En deuxième ligne de traitement, l'ipilimumab représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTL4 (ipilimumab) après évolution sous anti-PD1.**

	- En cas de mutation B-RAF, le traitement comprend en premier lieu une thérapie ciblée par inhibiteurs de B-RAF : le vemurafenib (ZELBORAF) ou le dabrafenib (TAFINLAR). La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue et notamment le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en première ligne. **En deuxième ligne de traitement, le nivolumab et le pembrolizumab sont recommandés.** **Enfin, les chimiothérapies classiques (dacarbazine, etc…) restent des alternatives en l'absence d'accès à un essai clinique ou aux nouvelles thérapies.**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	17/07/2015 (procédure centralisée) ; PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2015 L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC18 pembrolizumab

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) 50 mg, solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (boite de 1 flacon de 15 ml).

Le pembrolizumab fait partie d'une nouvelle génération d'immunothérapie et d'une nouvelle classe pharmaco-thérapeutique indiquée dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) : les anticorps monoclonaux inhibiteurs de PD-1 ou anti-PD-1 (programmed death-1).
Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G4 qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T, qui a montré son implication dans le contrôle des réponses immunitaires des cellules T. La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés sur les cellules présentatrices de l'antigène et peuvent être exprimés par les cellules tumorales ou par d'autres cellules du micro-environnement tumoral, entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines. Le pembrolizumab potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses anti-tumorales, par un blocage de la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés dans les cellules présentatrices d'antigène et peuvent être exprimés par les tumeurs ou par d'autres cellules du microenvironnement tumoral.

Le pembrolizumab a été mis à disposition des patients en situation d'échec à l'ipilimumab dans le cadre d'ATU nominatives (juin 2014) puis d'une ATU de cohorte (août 2014).
Son indication d'ATU de cohorte a été étendue successivement aux patients naïfs d'ipilimumab porteurs de la mutation B-RAFV600 (après échec d'un inhibiteur de B-RAF) en mars 2015 puis ceux naïfs d'ipilimumab ne présentant pas la mutation B-RAFV600 (dès la première ligne de traitement) en juin 2015.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée de KEYTRUDA est de 2 mg/kg, administrée par voie intraveineuse sur une durée de 30 minutes toutes les 3 semaines. Les patients doivent être traités par KEYTRUDA jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale et transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles lésions de petite taille durant les premiers mois, suivies d'une régression de la tumeur) ont été observées. Chez les patients cliniquement stables présentant une progression initiale de la maladie, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée.

KEYTRUDA doit être arrêté définitivement :
- En cas de toxicité de Grade 4, à l'exception des endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal substitutif.
- Si la dose de corticostéroïdes ne peut pas être réduite dans les 12 semaines à une dose ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
- Si une toxicité liée au traitement ne s'améliore pas jusqu'au Grade 0-1 dans les 12 semaines après la dernière administration de KEYTRUDA.
- Si un épisode de toxicité de Grade ≥ 3 se produit une deuxième fois.

<u>Populations particulières</u>
Personnes âgées
Globalement, aucune différence en termes de tolérance ou d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population.

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. KEYTRUDA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère. KEYTRUDA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Mélanome oculaire
Les données sur la sécurité et l'efficacité de KEYTRUDA chez les patients atteints d'un mélanome oculaire sont limitées.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de KEYTRUDA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, lié à la transformation maligne de cellules pigmentaires de la peau, les mélanocytes.
Le taux de survie à 5 ans passe de 88% en cas de détection à un stade précoce, à 18% pour les stades III avancés non résécables, et à moins de 5% pour les mélanomes de stade IV (stade métastatique)[1].

La prise en charge actuelle en première ligne de traitement, du mélanome avancé (non résécable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation B-RAF de la tumeur (retrouvée dans 38% des cas[2]).

- En l'absence de mutation B-RAF et en première ligne, selon les recommandations du NCCN et de l'INCa, l'ipilimumab (YERVOY) est considéré comme une option pouvant être privilégiée. Dans le cas particulier des tumeurs B-RAF non mutées et associées uniquement à des métastases cérébrales, le traitement repose sur l'utilisation de l'ipilimumab (YERVOY) ou de la fotémustine. La place de la chirurgie de la métastase, de la radiothérapie complémentaire ou de la radio chirurgie doit être discutée.
- En cas de mutation B-RAF, le choix du traitement en première intention passe par une thérapie ciblée représentée aujourd'hui par le vemurafenib (ZELBORAF) ou le dabrafenib (TAFINLAR) en monothérapie.

Pour rappel, l'ensemble des données disponibles jusqu'à présent montrent que le temps nécessaire pour la réponse à l'ipilimumab est longue (supérieur à 3 mois) et que le nombre de répondeurs est faible (< 15 %) sans qu'aucun facteur prédictif de réponse n'ait, à ce jour été identifié. De ce fait l'utilisation de l'ipilimumab doit être réservée aux patients d'évolutivité lente (sur plusieurs mois), c'est-à-dire des patients avec un volume tumoral limité ou la documentation d'un taux de progression métastatique lent, un état général conservé et une espérance de vie supérieure à 3 mois.

Le besoin thérapeutique n'est donc que partiellement couvert, et il existe un réel besoin thérapeutique pour de nouveaux médicaments qui doivent être soumis à divers objectifs : augmentation du taux de réponse, de la survie globale, amélioration de la tolérance et de la qualité de vie des patients.

De nouvelles classes thérapeutiques et associations médicamenteuses ont récemment obtenu une AMM européenne et sont en cours d'évaluation par les autorités de santé (inhibiteurs des protéines kinases MEK, anti-PD-1…).

[1] Avis YERVOY du 19/11/2014
[2] INCa. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2013. Novembre 2014.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) *Laboratoire*	Classe pharmaco-thérapeutique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
DETICENE (dacarbazine) *SANOFI-AVENTIS*	Agents alkylants	Mélanomes malins	ND	Important	ND	Oui
MUPHORAN (fotémustine) *SERVIER*	Agents alkylants	Mélanome malin disséminé (y compris les localisations cérébrales)	09/07/2014	Important	ASMR V	Oui
BICNU (carmustine) *CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES*	Agents alkylants	BICNU est utilisé seul ou en association dans le traitement des mélanomes	ND	ND	ND	Oui
BELUSTINE (iomustine) *PROSTRAKAN*	Agents alkylants	Mélanomes malins	ND	ND	ND	Oui
ZELBORAF (vemurafenib) *ROCHE*	Inhibiteurs des protéines kinases B-RAF	En monothérapie : patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600	03/10/2012	Important	ASMR modérée (niveau III) dans la stratégie de traitement du mélanome non résécable ou métastatique et porteur d'une mutation B-RAF V 600	Oui
TAFINLAR (dabrafenib) *NOVARTIS PHARMA*	Inhibiteurs des protéines kinases B-RAF	En monothérapie : patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600	07/05/2014	Important	ASMR V dans la prise en charge actuelle du mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600	Oui

MEKINIST (tramétinib) *NOVARTIS PHARMA*	Inhibiteurs des protéines kinases MEK	Le trametinib est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600	En cours d'évaluation	-	-	-
YERVOY (ipilimumab) *BRISTOL-MYERS SQUIBB*	Anticorps monoclonal Anti-CTLA-4	YERVOY est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes	14/12/2011 19/11/2014	Important	AMSR mineure (niveau IV) dans la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement AMSR V en première ligne de traitement des mélanomes avancés de l'adulte	Oui
OPDIVO (nivolumab) *BRISTOL-MYERS SQUIBB*	Anticorps monoclonal Anti-PD-1	Indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)	En cours d'évaluation	-	-	-

A titre d'information, le TEMODAL (temozolomide), les dérivés du platine et les taxanes sont des chimiothérapies recommandées par le NCCN 2015[3] et l'ESMO[4] (en l'absence d'accès aux nouvelles thérapies recommandées ou dans le cadre d'essais cliniques) qui peuvent être utilisée dans le traitement des mélanomes métastatiques (utilisation hors AMM). Par ailleurs, l'association anti-MEK (cobimetinib) et anti-B-RAF (vemurafenib) a obtenu une ATU en juin 2015.

06.2 Autres technologies de santé

Chez les patients avec mélanomes de stade IV métastatique limité, la résection chirurgicale des métastases lorsqu'elle est possible est recommandée en première intention (recommandations INCa 2013).

◗ Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

[3] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.Melanoma. Version 3.2015

[4] Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26:126-132.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Indication de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Indication de l'AMM
Suisse	Oui	Indication de l'AMM
Danemark	Oui	Indication de l'AMM
Autriche	Oui	Indication de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni :

- une étude de phase I/II, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'activité anti-tumorale du pembrolizumab à différents schémas posologiques, chez des patients atteints d'un mélanome avancé ou d'un cancer bronchique non à petites cellules : étude KEYNOTE 001.
- une étude de phase II, randomisée, en ouvert, ayant comparé le pembrolizumab IV 2 mg/kg versus 10 mg/kg et versus chimiothérapie au choix de l'investigateur (dacarbazine ou témozolomide ou paclitaxel en association ou non au carboplatine) chez des patients ayant ou pas une mutation tumorale de B-RAF : étude KEYNOTE 002.
- une étude de phase III, randomisée, en ouvert dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance, du pembrolizumab à deux schémas posologiques différents (10 mg/kg toutes les 2 semaines et 10 mg/kg toutes les 3 semaines) en monothérapie versus ipilimumab en monothérapie, chez 834 patients adultes ayant un mélanome non résécable ou métastatique avec ou sans mutation B-RAF et naïfs de traitement par ipilimumab : étude KEYNOTE 006.

8.1.1 Etude KEYNOTE 001

Il s'agit d'une étude de phase I/II, dont l'objectif était d'évaluer l'activité anti-tumorale et la tolérance et l'activité anti-tumorale du pembrolizumab à différents schémas posologiques, chez des patients atteints d'un mélanome avancé avec ou sans mutation B-RAF. En raison de ses objectifs, cette étude n'est présentée qu'à titre d'information.

Schéma de l'étude

Partie A : étude de phase I d'évaluation de la tolérance et validation de l'activité anti-tumorale du pembrolizumab (n=30 patients)

Parties B et D : cohortes d'extension de phase II, ayant inclus 655 patients atteints d'un mélanome avancé. Ces parties comportaient 1 cohorte non randomisée (cohorte B1) et 3 cohortes randomisées (cohortes B2, B3, D).

Seuls les résultats des cohortes B2 et D, ayant randomisé les patients selon les schémas posologiques 2 versus 10 mg/kg toutes les 3 semaines, seront présentés.

Cohorte D : il s'agit d'une comparaison du schéma posologique de 2 versus 10 mg/kg toutes les 3 semaines, chez 103 patients naïfs d'ipilimumab.

Un total de 103 patients a été randomisé (population ITT) selon un ratio 1:1 soient 51 patients dans le groupe de traitement par pembrolizumab IV 2 mg/kg et 52 patients dans le groupe pembrolizumab IV 10 mg/kg.

L'évaluation de la différence entre les groupes pour le critère de jugement principal a été réalisée sur la population FAS (*Full analysis set*), définie par l'ensemble des patients avec une maladie mesurable à l'inclusion (évaluée de manière séparée par l'investigateur et par un examen centralisé) et ayant reçu au moins une dose du traitement.

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les différents groupes de traitements. L'âge moyen des patients était de 58 ans (61% hommes). Le pourcentage de patients d'âge < 65 ans a été de 64%. Les patients inclus étaient en bon état général : 84,5% avaient un indice de performance ECOG de 0 et 15,5% un indice de 1.

Caractéristiques de la maladie à l'inclusion
- Le pourcentage de patients ayant une mutation B-RAF était de 35%.
- Le pourcentage de patients au stade métastatique M0 était de 1%, 8% au stade M1a, 19% au stade M1b, et 72% au stade M1c.
- Le pourcentage de patients ayant un taux de LDH normal était de 63%.

En termes d'antécédents thérapeutiques, 51% des patients n'avaient reçu aucune ligne de thérapie systémique, 31% des patients avaient reçus précédemment une ligne de thérapie systémique, 18% avaient reçus précédemment deux lignes de thérapie systémique et 1% avaient reçus 3 lignes ou plus. A la date de l'analyse intermédiaire (18/04/2014), les patients de la cohorte D avaient un suivi d'au moins 15 mois.

Critère de jugement principal
Population FAS : n=45 patients (pembrolizumab 2 mg/kg) versus 47 patients (pembrolizumab 10 mg/kg).

Le pourcentage de réponse objective a été de 33,3% (15/45 patients, réponse complète = 3/15) dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg et a été de 38,3% (18/47 patients, réponse complète = 4/18) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg.

Cohorte B2 : il s'agit d'une comparaison du schéma posologique de 2 versus 10 mg/kg toutes les 3 semaines, chez 173 patients réfractaires à l'ipilimumab (patients ayant reçu au moins 2 doses d'IPI à 3 mg/kg et ayant progressé selon les critères irRC : *immune-related response criteria*) dans les 24 semaines suivant la dernière dose d'IPI).

Les critères d'inclusion comprenaient notamment :
- patients adultes (âge ≥18 ans),
- indice de performance ECOG 0 ou 1.

Les critères de non-inclusion comprenaient notamment :
- Antécédent de traitement par chimiothérapie, radiothérapie ou biothérapie dans les 4 semaines avant l'administration de la première dose de traitement, EI de grade 1 ou plus (selon la classification CTCAE) induits par les traitements anticancéreux administrés au moins 4 semaines plus tôt non résolus ;
- participation présente ou passé à une étude pour un agent expérimental ou un dispositif médical dans les 30 jours avant l'administration de la première dose de traitement d'étude ;
- nécessité de tout autre traitement antinéoplasique systémique ou local au cours de l'étude ;

- corticothérapie systématique chronique (>5 mg prednisone le matin et 2,5 mg le soir ou une dose équivalente d'hydrocortisone) ou tout autre traitement immunosuppresseur ;
- antécédent connu de tumeur hématologique, tumeur cérébrale primaire ou sarcome, ou toute autre tumeur solide primaire, sauf si le patient a bénéficié de traitement potentiellement curatif avec une absence de signe de la maladie depuis 5 ans ;
- métastases du système nerveux central actives et/ou méningite carcinomateuse,
- antécédent de réaction d'hypersensibilité sévère avec un autre anticorps monoclonal ;
- présence d'une maladie auto-immune ou un antécédent documenté de maladie auto-immune ou de syndrome nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques ou d'agents immunosuppresseurs (excepté les patients avec un vitiligo ou ceux avec un asthme infantile résolu). Les patients nécessitant l'utilisation de bronchodilatateurs ou d'injections locales de corticoïdes n'étaient pas exclus de l'étude. Les patients avec une hypothyroïdie stable sous traitement hormonal substitutif n'étaient pas exclus de l'étude ;
- antécédent de traitement par tout autre agent anti-PD-1, ou PD-L1 ou PD-L2.

Critère principal de jugement
Le pourcentage de réponse objective (réponse complète + réponse partielle), évaluée selon les critères RECIST par un comité de revue indépendant.

Analyse statistique
L'évaluation de la différence entre les groupes pour le critère de jugement principal a été réalisée sur la population FAS (*Full analysis set*), définie par l'ensemble des patients avec une maladie mesurable à l'inclusion (évaluée de manière séparée par l'investigateur et par un examen centralisé) et ayant reçu au moins une dose du traitement.

L'évaluation des critères de jugement secondaires a été réalisée sur la population ITT traitée (patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement).

Résultats :
Un total de 173 patients a été randomisé (population ITT) selon un ratio 1:1 soient 89 patients dans le groupe pembrolizumab IV 2 mg/kg et 84 patients dans le groupe pembrolizumab IV 10 mg/kg.

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les différents groupes de traitement. L'âge moyen des patients était de 59 ans (60% hommes). Le pourcentage de patients âgés de plus de 65 ans a été de 64%. Plus de 97% des patients inclus étaient caucasiens.
Les patients inclus étaient en bon état général : 66,5% avaient un indice de performance ECOG de 0 et 33,5% un indice de 1.

Caractéristiques de la maladie à l'inclusion :
- Le pourcentage de patients ayant une mutation B-RAF était de 17%.
- Le pourcentage de patients au stade métastatique M0 était de 1%, 6% au stade M1a, 12% au stade M1b, et 82% au stade M1c.
- Le pourcentage de patients ayant un taux de LDH normal était de 57%.

En termes d'antécédents thérapeutiques, 27% des patients avaient reçus précédemment une ligne de thérapie systémique, 38% avaient reçus précédemment deux lignes de thérapie systémique et 35% avaient reçus 3 lignes ou plus. A la date de l'analyse intermédiaire (18/04/2014), les patients de la cohorte B2 avaient un suivi d'au moins 12 mois.

Critère de jugement principal
Population FAS : n=79 patients (pembrolizumab 2 mg/kg/3 sem) versus 76 patients (pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem).

Le pourcentage de réponse objective a été 27,8% (22/79 patients évalués, réponse complète = 3/22) dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg/3 sem et a été de 27,6% (21/76, réponse complète = 6/21) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem.

Les résultats issus des 2 cohortes, D (patients naïfs d'ipilimumab) et B2 (patients réfractaires à l'ipilimumab) n'ont pas montré de différence entre les schémas d'administration à 10 versus 2 mg/kg/3 semaines.

8.1.2 Etude KEYNOTE 006

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en ouvert dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance, du pembrolizumab à deux schémas posologiques différents (10 mg/kg toutes les 2 semaines et 10 mg/kg toutes les 3 semaines) en monothérapie versus ipilimumab en monothérapie, chez 834 patients adultes ayant un mélanome non résécable ou métastatique avec ou sans mutation B-RAF et naïfs de traitement par ipilimumab.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1. La randomisation a été stratifiée selon : le statut ECOG (0 versus 1), le statut PD-L1 (positif > 1% des cellules de la tumeur expriment l'Ag PD-L1 versus négatif < 1%) et la ligne de traitement (première versus seconde).

Les patients des groupes pembrolizumab devaient recevoir en perfusions I.V. 10 mg/kg de pembrolizumab soit toutes les 2 semaines, soit toutes les 3 semaines. Les patients du groupe ipilimumab devaient recevoir de l'ipilimumab à la dose de 3 mg/kg en perfusion IV toutes les 3 semaines.

Critères d'inclusion comprenaient notamment des patients :
- avec un diagnostic confirmé par histologie ou cytologie de mélanome avancé métastatique ou de stade III non résécable ne se prêtant pas à un traitement local (les patients ne devaient pas avoir un diagnostic de mélanome uvéal ou oculaire) ;
- d'âge ≥ 18 ans ;
- naïf de traitement par ipilimumab,
- ayant reçu au plus une ligne antérieure de traitement systémique pour leur maladie (hors traitement adjuvant ou néo adjuvant), quel que soit le statut B-RAF, la répartition selon les lignes de traitement ne devait pas dépasser pour l'une ou l'autre ligne de traitement 60% de la population totale de l'étude ;
- la recherche du statut mutationnel B-RAF était obligatoire avant l'entrée dans l'étude. Les patients porteurs de la mutation B-RAF V600E pouvaient soit être naïfs de traitement, soit avoir reçu un traitement anti-B-RAF (correspondant donc au plus à des patients en 2ème ligne de traitement) ;
- pour lesquels une biopsie est réalisable afin de déterminer le statut PD-L1
- ayant un indice de performance ECOG 0 ou 1.

Les critères de non-inclusion comprenaient notamment des patients :
- ayant des antécédents de traitement par chimiothérapie, radiothérapie ou biothérapie dans les 4 semaines avant l'administration de la première dose de traitement, EI de grade 1 ou plus (selon la classification CTCAE) induits par les traitements anticancéreux administrés au moins 4 semaines plus tôt non résolus ;
- ayant des antécédents de traitement par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, ou par ipilimumab ou tout autre anti-CTLA-4 ;
- recevant une corticothérapie systématique dans la semaine précédant la première dose ou tout autre traitement immunosuppresseur ;
- ayant un antécédent connu de tumeur hématologique, tumeur cérébrale primaire ou sarcome, ou toute autre tumeur solide primaire, sauf si le patient a bénéficié de traitement potentiellement curatif avec une absence de signe de la maladie depuis 5 ans ;

- ayant des métastases du système nerveux central actives et/ou méningite carcinomateuse connues,
- avec une maladie auto-immune ou un antécédent documenté de maladie auto-immune ou de syndrome nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques ou d'agents immunosuppresseurs (excepté les patients avec un vitiligo ou ceux avec un asthme infantile résolu). Les patients nécessitant l'utilisation de bronchodilatateurs ou d'injections locales de corticoïdes n'étaient pas exclus de l'étude. Les patients avec une hypothyroïdie stable sous traitement hormonal substitutif pouvaient être inclus dans l'étude.

Critères principaux de jugement

Les deux co-critères de jugement principaux étaient la survie sans progression (SSP) définie comme la durée entre la randomisation et la survenue d'une progression tumorale ou le décès du patient, et la survie globale (SG), définie comme la durée entre la randomisation et le décès du patient.

Critère de jugement secondaire

- Le pourcentage de réponse objective (réponse complète + réponse partielle), réponse évaluée selon les critères RECIST par un comité de revue indépendant.

Analyse statistique

- Population ITT : Tous les patients randomisés (n=834)
- Population ITT traitée : Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (n=811)

Il était prévu un total d'au moins 645 patients randomisés avec la survenue d'au moins 435 décès si les 3 bras de traitement étaient poursuivis jusqu'à l'analyse finale de l'étude ou 300 décès si l'un des bras de traitement par pembrolizumab était arrêté lors d'une analyse intermédiaire.
Cette estimation était fondée sur les hypothèses suivantes : médiane de SG de 10-11 mois dans le bras ipilimumab, un HR de 0,70 entre les bras pembrolizumab et ipilimumab, une période de recrutement de 6 mois, une durée minimale de suivi de 21 mois et un pourcentage d'interruption de l'essai de 2% à 12 mois.

Compte-tenu de l'évaluation de deux schémas posologiques de pembrolizumab, le risque alpha unilatéral était contrôlé à 2,5% aussi bien au niveau des 2 co-critères de jugement et des deux doses. Pour les co-critères de jugement, le risque alpha global de 2,5% unilatéral a été réparti a priori de la manière suivante entre les 2 co-critères principaux :
- un seuil de significativité de 0,5% pour l'analyse globale de la SSP (0,4% attribué à la première analyse intermédiaire (AI) et 0,1% à la seconde) ;
- un seuil de significativité de 2,0% pour l'analyse globale de la SG (0,5% attribué à la seconde analyse intermédiaire et entre 1,5 et 2% pour l'analyse finale selon les résultats des précédentes AI). En cas de démonstration de la supériorité sur la SSP le risque alpha non consommé a été reporté sur le risque alpha alloué à l'analyse de la SG.
La multiplicité des doses a été prise en compte par la méthode de Bonferroni pour l'analyse de la SSP et par la méthode de Hochberg pour l'analyse de la SG.

Trois analyses d'efficacité étaient prévues au protocole :
- Une première analyse intermédiaire (= analyse intermédiaire de la SSP) prévue après un suivi de 6 mois et après la survenue de 260 événements de SSP ou 235 décès. Cette estimation a été basée sur les hypothèses suivantes : médiane de SSP de 4,6 mois dans le bras pembrolizumab versus 3 mois dans le bras ipilimumab, un HR ≤ 0,6511 entre les bras pembrolizumab et ipilimumab.

- Une seconde analyse intermédiaire (= analyse finale de la SSP et intermédiaire de la SG) prévue la survenue d'au moins 290 décès ou environ 440-485 événements de SSP. Cette estimation a été basée sur les hypothèses suivantes : amélioration de la SG de 4,8 mois et HR < 0,6947 dans les

deux groupes pembrolizumab versus le groupe ipilimumab ou une amélioration de la SG de 5,4 mois et un HR < 0,6724 pour une différence significative entre un des deux groupes pembrolizumab et le groupe ipilimumab. Cette analyse correspondait à l'analyse finale de la SSP et à l'analyse intermédiaire de la SG.

- Dans l'hypothèse où l'étude était poursuivie après la deuxième AI, l'analyse finale de la SG était prévu approximativement, après la survenue de 435 décès dans les trois bras de traitement (ou 245 décès si l'un des bras de traitement par pembrolizumab était arrêté précocement), un suivi minimum de 21 mois.

La comparaison entre les groupes sur les co-critères de jugement principaux (SG et SSP) a été réalisée en utilisant un test log-rank bilatéral ajusté en fonction du statut ECOG, du statut PD-L1 et de la ligne de traitement. Le hazard ratio (HR) et son intervalle de confiance bilatéral correspondant ont été estimés en utilisant un modèle des risques proportionnels de Cox avec le bras de traitement pour unique covariable et stratifié selon les facteurs précédemment cités.

L'ensemble des critères de jugement (principaux et secondaire) a été défini selon une analyse hiérarchique séquentielle : le pourcentage de réponse objective était évalué uniquement si la supériorité de l'un des deux groupes de traitement par pembrolizumab était démontrée en termes de SSP versus ipilimumab, lors de la première et de la seconde analyse intermédiaire.

Résultats :
Au total, 834 patients ont été randomisés (population ITT) selon un ratio 1:1:1 soient 279 patients dans le groupe de traitement par pembrolizumab IV 10 mg/kg/2 sem, 277 dans le groupe pembrolizumab IV 10 mg/kg/3 sem et 278 dans le groupe ipilimumab.

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les différents groupes de traitements. L'âge moyen des patients était de 60 ans (60% hommes). Le pourcentage de patients d'âge < 65 ans a été de 57%. Plus de 97% des patients inclus étaient caucasiens.

Caractéristiques de la maladie à l'inclusion
- Les patients inclus étaient en bon état général : 69% avaient un indice de performance ECOG de 0 et 31% un indice de 1.
- Le test PD-L1 était positif pour 81% des patients.
- Le pourcentage de patients ayant une mutation B-RAF était de 36%.
- Le pourcentage de patients au stade métastatique M0 était de 4%, 11% au stade M1a, 19% au stade M1b, et 65% au stade M1c.
- Le pourcentage de patients ayant des métastases cérébrales était de 9%.
- Le pourcentage de patients ayant un taux de LDH normal était de 66%.

En termes d'antécédents thérapeutiques, 34% des patients avaient reçus précédemment une première ligne de thérapie systémique (18% avaient reçu un traitement par inhibiteurs B-RAF/MEK).
Le début du recrutement des patients a eu lieu le 18/09/2013. Au moment de la deuxième analyse intermédiaire (03/03/2015), le suivi médian des patients était de 14 mois, la durée médiane de traitement était de 6,2 mois dans les deux groupes pembrolizumab et de 2,3 mois dans le groupe ipilimumab, 102 patients étant toujours traités dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/2 sem et 100 dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem.

Critère de jugement principal
Survie sans progression
Première analyse intermédiaire (= analyse intermédiaire de la SSP)
- En termes de survie sans progression (progression de la maladie ou décès), 57% (157/279) d'événements sont survenus dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/2 sem. et 68% (188/278) dans le groupe ipilimumab : HR = 0,58 ; IC95% = [0,46-0,72] ; p<0,00001 (< p

nominal prédéfini au protocole). La médiane de survie sans progression a été de 5,5 mois versus 2,8 mois.

- En termes de survie sans progression (progression de la maladie ou décès), 56% (157/277) d'événements sont survenus dans le groupe pembrolizumab 10 mg mg/kg/3 sem et 68% (188/278) dans le groupe ipilimumab : HR = 0,58 ; IC95% = [0,47-0,72] ; p<0,00001. La médiane de survie sans progression a été de 4,1 mois versus 2,8 mois.

Deuxième analyse intermédiaire (= analyse finale de la SSP)

- En termes de SSP, 62% (173/279) d'événements sont survenus dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/2 sem et 71% (198/278) dans le groupe ipilimumab : HR = 0,60 ; IC95% = [0,49-0,74] ; p< 0,00001

- En termes de SSP, 61% (170/277) d'événements sont survenus dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem et 71% (198/278) dans le groupe ipilimumab : HR = 0,59 ; IC95% = [0,48-0,73] ; p< 0,00001.

Survie globale

Deuxième analyse intermédiaire (= analyse intermédiaire de la SG)

La survie globale a été, en pourcentage de décès, de 31% (85/279) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/2 sem, de 33% (92/277) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem et de 40% (112/278) dans le groupe ipilimumab :

- HR pembrolizumab toutes les 2 sem versus ipilimumab = 0,63 ; IC95% = [0,47-0,83] ; p=0,00052 (<p nominal=0,005 prédéfini au protocole).
- HR pembrolizumab toutes les 3 sem versus ipilimumab = 0,69 ; IC95% = [0,52-0,90] ; p=0,00358 (<p nominal=0,005 prédéfini au protocole).

La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des 3 groupes de traitement.

<u>Critères de jugements secondaires</u>

Lors de la première analyse intermédiaire (au 3 septembre 2014), le pourcentage de réponse objective a été de 34% (94/279 patients, réponse complète : 14/38) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/2 sem, 33% (91/277, réponse complète : 17/91) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem et de 12% (33/278, réponse complète : 0/8) dans le groupe ipilimumab.

Lors de la deuxième analyse intermédiaire (au 3 mars 2015), le pourcentage de réponse objective a été de 36,2% (101/279 patients, réponse complète : 23/101) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/2 sem, 36,1% (100/277, réponse complète : 28/100) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem et de 16% (36/278, réponse complète : 7/36) dans le groupe ipilimumab.

La durée médiane de réponse n'a été atteinte dans aucun des groupes.

Le délai médian d'obtention d'une réponse a été de 3,0 mois dans les groupes de traitement par pembrolizumab, et a été de 3,1 mois dans le groupe ipilimumab.

L'analyse groupée deux schémas posologiques de pembrolizumab versus ipilimumab de la SSP et de la SG selon les statuts PD-L1 et B-RAF étaient prévus au protocole. Néanmoins le risque alpha n'ayant pas été contrôlé et le nombre de sujets nécessaires pas calculé pour obtenir une puissance suffisante, les résultats en sont présentés à titre d'information.

La SSP selon le statut PD-L1 des patients a été :
- Patients PD-L1 positifs : HR= 0,52, IC95% = [0,43-0,64]
- Patients PD-L1 négatifs/indéterminés : HR= 0,83, IC95% = [0,55-1,26]

La SG selon le statut PD-L1 des patients a été :
- Patients PD-L1 positifs : HR= 0,56, IC95% = [0,43-0,73

- Patients PD-L1 négatifs/indéterminés : HR= 0,95, IC95% = [0,56-1,62].

La SSP selon le statut de mutation de B-RAF a été :
- Patients B-RAF non mutés : HR= 0,59, IC95% = [0,47-0,74]
- Patients B-RAF mutés : HR= 0,66, IC95% = [0,50-0,89]
La SG selon le statut de mutation de B-RAF a été :
- Patients B-RAF non mutés : HR= 0,61, IC95% = [0,46-0,82]
- Patients B-RAF mutés : HR= 0,71, IC95% = [0,46-1,08]

8.1.3 Etude KEYNOTE 002

Il s'agit d'une étude de phase II, randomisée, en ouvert, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance, du pembrolizumab IV 2 mg/kg versus pembrolizumab IV 10 mg/kg versus chimiothérapie au choix de l'investigateur (CCI), chez 540 patients adultes ayant un mélanome non résécable ou métastatique avec ou sans mutation B-RAF et prétraités par un traitement par ipilimumab. Cette étude a été réalisée en double aveugle pour les schémas posologiques du pembrolizumab et en ouvert pour la chimiothérapie.

Schéma thérapeutique
Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1. La randomisation a été stratifiée selon le statut ECOG (0 versus 1), le statut B-RAF (présence ou absence de la mutation B-RAF) et le taux de LDH (normal versus élevé ≥ 110% LSN).

Les patients des groupes pembrolizumab 2 et 10 mg/kg devaient recevoir une perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines.

Les patients du groupe chimiothérapie au choix de l'investigateur (CCI) ont reçu :
- carboplatine ASC 6 + paclitaxel 225 mg/m² en perfusion IV toutes les 3 semaines (cycles 1 à 4) puis par carboplatine ASC 5 + paclitaxel 175 mg/m² (cycles 5 à 8) ;
- ou par paclitaxel 175 mg/m² en perfusion IV toutes les 3 semaines,
- ou par dacarbazine 1000 mg/m² en perfusion IV toutes les 3 semaines,
- ou par témozolomide 200 mg/m²/jour en prise orale de J1 à J5 toutes les 28 jours.
Les patients pour lesquels la maladie avait progressé, et qui respectaient les critères de changement de groupe (ECOG 0-2, absence de nouvelles métastases cérébrales, EI induit par la chimiothérapie ≤ 1) à la semaine 12 ou au-delà, avaient la possibilité de recevoir, un traitement en double aveugle par pembrolizumab, soit à la dose de 2 mg/kg ou de 10 mg/kg, toutes les 3 semaines.

Les critères d'inclusion comprenaient notamment des patients :
- avec un diagnostic confirmé par histologie ou cytologie de mélanome avancé métastatique ou de stade III non résécable ne se prêtant pas à un traitement local (les patients ne devaient pas avoir un diagnostic de mélanome uvéal) ;
- réfractaire à l'ipilimumab, défini par :
    - patient ayant reçu au moins 2 doses d'ipilimumab,
    - patient présentant une progression documentée de la maladie (selon les critères irRC : *immune-related response criteria*) dans les 24 semaines après l'administration de la dernière dose d'ipilimumab.
      Les patients qui étaient traités à nouveau par ipilimumab et ceux qui recevaient l'ipilumumab en traitement d'entretien étaient autorisés à entrer dans l'étude à la condition de présenter une progression documentée de la maladie dans les 24 semaines après la dernière administration d'ipilimumab. ;
- avec des antécédents d'EI liés à l'ipilimumab complètement résolus. Par ailleurs, les traitements par corticoïdes (>10 mg/jour de prednisone ou à une dose équivalente) pour les événements indésirables liés à l'ipilimumab devaient être arrêtés depuis au moins 2 semaines ;

- pour lesquels le statut vis-à-vis de la mutation B-RAFV600 est connu, ou consentant à réaliser le test de détection de la mutation B-RAFV600. Les patients avec un mélanome exprimant la mutation B-RAF V600E devaient avoir été précédemment traités par un inhibiteur B-RAF et/ou MEK ;
- indice de performance ECOG 0 ou 1.

Les critères de non-inclusion comprenaient notamment :
- antécédent de traitement par chimiothérapie, radiothérapie ou biothérapie dans les 4 semaines avant l'administration de la première dose de traitement, EI de grade 1 ou plus (selon la classification CTCAE) induits par les traitements anticancéreux administrés au moins 4 semaines plus tôt non résolus ;
- participation présente ou passée à une étude pour un agent expérimental ou un dispositif médical dans les 30 jours avant l'administration de la première dose de traitement d'étude ;
- nécessité de tout autre traitement antinéoplasique systémique ou local au cours de l'étude ;
- corticothérapie systématique chronique (>10 mg/kg prednisone ou une dose équivalente) dans les 2 semaines avant la date planifiée pour l'administration de la première dose du traitement d'étude ou tout autre traitement immunosuppresseur (la prémédication par corticoïdes pour les nausées était autorisée) ;
- antécédent connu d'affection hématologique, de tumeur cérébrale primaire ou de sarcome, ou de toute autre tumeur solide primaire, sauf si le patient a bénéficié d'un traitement potentiellement curatif avec une absence de signe de la maladie depuis 5 ans ;
- métastases du système nerveux central actives et/ou méningite carcinomateuse ;
- antécédent de réaction d'hypersensibilité sévère avec un autre anticorps monoclonal ;
- maladie auto-immune ou un antécédent documenté de maladie auto-immune ou de syndrome nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques ou d'agents immunosuppresseurs (excepté les patients avec un vitiligo ou ceux avec un asthme infantile résolu). Les patients nécessitant l'utilisation de bronchodilatateurs ou d'injections locales de corticoïdes n'étaient pas exclus de l'étude. Les patients avec une hypothyroïdie stable sous traitement hormonal substitutif n'étaient pas exclus de l'étude ;
- antécédent de traitement par tout autre agent anti-PD-1, ou PD-L1 ou PD-L2. Les patients ayant reçu un traitement par : carboplatine + paclitaxel, carboplatine en monothérapie, paclitaxel en monothérapie, dacarbazine ou temozolomide dans le traitement du mélanome avancé préalablement à la randomisation n'étaient pas éligibles pour recevoir la même chimiothérapie lors de l'étude.

Critère principal de jugement

Les deux co-critères de jugement principaux étaient la survie sans progression (SSP) définie comme la durée entre la randomisation et la survenue d'une progression tumorale ou le décès du patient et la survie globale (SG), définie comme la durée entre la randomisation et le décès du patient.

Critères de jugement secondaires
- Le pourcentage de réponse objective (réponse complète + réponse partielle), réponse évaluée selon les critères RECIST par un comité de revue indépendant.
- Durée de la réponse (mesurée à partir la date d'obtention d'une réponse complète ou partielle jusqu'à la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient).
- Analyses exploratoires de la SG, de la SSP et du pourcentage de réponse globale selon le statut PD-L1 du patient.

Analyse statistique
- Population ITT : Tous les patients randomisés (n=540)
- Population ITT traitée : Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (n=528)

Il était prévu un total d'au moins 510 patients randomisés avec la survenue d'au moins 370 décès si les 3 bras de traitement étaient poursuivis jusqu'à l'analyse finale de l'étude ou 245 décès si l'un des bras de traitement par pembrolizumab était arrêté lors d'une analyse intermédiaire.
Cette estimation était fondée sur les hypothèses suivantes : médiane de SG de 6 mois dans le bras chimiothérapie, un HR de 0,65 entre les bras pembrolizumab et CCI, une période de recrutement de 15 mois, une durée minimale de suivi de 9 mois après la fin du recrutement et pourcentage d'interruption de l'essai de 2% à 12 mois.

Compte-tenu de l'évaluation de deux schémas posologiques de pembrolizumab, le risque alpha unilatéral était contrôlé à 2,5% aussi bien au niveau des 2 co-critères de jugement et des deux doses, Pour les co-critères de jugement, le risque alpha global de 2,5% unilatéral a été réparti a priori de la manière suivante entre les 2 co-critères principaux :
- un seuil de significativité de 0,5% pour l'analyse finale de la SSP ;
- un seuil de significativité de 2,0% pour l'analyse finale de la SG.
La multiplicité des doses a été prise en compte par la méthode de Bonferroni pour l'analyse de la SSP et par la méthode de Hochberg pour l'analyse de la SG.

Trois analyses d'efficacité étaient prévues au protocole :
- Une première analyse intermédiaire prévue après un suivi de 3 mois pour les 120 premiers patients randomisés. L'un des deux bras de traitement par pembrolizumab pouvait être arrêté en cas d'efficacité réduite statistiquement significative dans l'un des bras par rapport à l'autre sur le pourcentage de réponse objective (p<10%, test bilatéral). Les résultats obtenus dans les groupes pembrolizumab n'ont pas permis l'arrêt de l'un de ces bras.

- Une seconde analyse intermédiaire prévue après la survenue d'au moins 270 événements de SSP (ou 180 événements de SSP entre le bras pembrolizumab et le bras chimiothérapie si l'un des bras pembrolizumab était arrêté précédemment). Cette estimation s'est fondée sur les hypothèses suivantes : médiane de SSP de 2 mois dans le bras chimiothérapie, un HR de 0,55 entre les bras pembrolizumab et CCI, une durée minimale de recrutement de 15 mois.
Cette analyse correspondait à l'analyse principale de la SSP et à l'analyse intermédiaire de la SG. En cas de démonstration de la supériorité sur la SSP le risque alpha non consommé a été reporté sur le risque alpha alloué à l'analyse de la SG. Ainsi, en fonction des résultats de l'analyse de la SSP, le risque alpha disponible pour l'analyse de la SG pouvait être respectivement de 2%, 2,25% ou 2,5% unilatéral si aucune, une seule dose ou les 2 doses avaient montré leur supériorité. Concernant la prise en compte de la multiplicité pour la SG, le seuil de significativité dépensé pour la SG lors de cette première analyse intermédiaire était de 0,5% avec la multiplicité induite par les 2 doses gérée à l'aide de la méthode de Hochberg. Lors de cette seconde analyse intermédiaire, l'étude pouvait être arrêtée précocement s'il était montré une supériorité en termes de SG, avec un p <0,5% unilatéral pour les deux bras pembrolizumab ou un p<0,25% unilatéral pour un seul bras pembrolizumab versus chimiothérapie.

- Une analyse finale de la SG doit survenir approximativement 24 mois après le début de l'étude, après la survenue de 370 décès dans les trois bras de traitement (ou 245 décès si l'un des bras de traitement par pembrolizumab était arrêté précocement).
L'analyse finale de la SG sera réalisée à un seuil de 1,5%, 1,75% ou 2%, selon le nombre de bras de pembrolizumab ayant démontré sa supériorité versus chimiothérapie en termes de SSP lors de la seconde analyse intermédiaire. La multiplicité liée aux 2 doses étant gérée à l'aide de la méthode de Hochberg.

La comparaison entre les groupes sur les co-critères de jugement principaux (SG et SSP) a été réalisée en utilisant un test log-rank bilatéral ajusté en fonction du statut ECOG, du statut B-RAF et du taux de LDH. Le hazard ratio (HR) et son intervalle de confiance bilatéral correspondant ont été estimés en utilisant un modèle des risques proportionnels de Cox avec le bras de traitement pour unique covariable et stratifié selon les facteurs précédemment cités.

Résultats :
Au total, 540 patients ont été randomisés (population ITT) selon un ratio 1:1:1 soient 180 patients dans le groupe de traitement par pembrolizumab IV 2 mg/kg, 181 dans le groupe pembrolizumab IV 10 mg/kg et 179 dans le groupe CCI.

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les différents groupes de traitements. L'âge moyen des patients était de 60 ans (61% hommes). Le pourcentage de patients d'âge < 65 ans a été de 57%.
Plus de 97% des patients inclus étaient de race blanche.

Caractéristiques de la maladie à l'inclusion
- Les patients inclus étaient en bon état général : 55% avaient un indice de performance ECOG de 0 et 45% un indice de 1.
- Le test PD-L1 était positif pour 54% des patients.
- Le pourcentage de patients ayant une mutation B-RAF était de 23%.
- Le pourcentage de patients au stade métastatique M0 était de 1%, 7% au stade M1a, 10% au stade M1b, et 82% au stade M1c.
- Le pourcentage de patients ayant un taux de LDH normal était de 58%.

En termes d'antécédents thérapeutiques, 27% des patients avaient reçu précédemment une ligne de thérapie systémique, 41% avaient reçu précédemment deux lignes de thérapie systémique et 32% avaient reçu 3 lignes ou plus.
Parmi ces patients, 25% avaient reçu un traitement par inhibiteurs B-RAF.
La durée médiane de traitement était de 4,0 mois dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg, 5,2 mois dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg et 2,2 mois dans le groupe CCI.

Le début du recrutement des patients a eu lieu le 01/11/2012. A la seconde analyse intermédiaire, (en date du 12/05/2014), 86/179 (48%) patients du groupe CCI avaient arrêté leur traitement et recevaient le pembrolizumab à l'une des deux posologies, par ailleurs 52/180 patients étaient toujours traités dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg versus 61/181 dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg.

Critère de jugement principal
Au moment de la deuxième analyse intermédiaire (= analyse finale de la SSP et analyse intermédiaire de la SG), 215 patients randomisés étaient décédés et 410 événements (décès ou progression de la maladie) avaient été observés.

Survie sans progression
En termes de survie sans progression (progression de la maladie ou décès) : 72% (129/180) d'événements sont survenus dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg/3 sem, 70% (126/181) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem et 87% (155/179) dans le groupe CCI :
- HR pembro 2 mg/kg versus CCI = 0,57 ; IC95% = [0,45-0,73] ; p<0,0001.
- HR pembro 10 mg/kg versus CCI = 0,50 ; IC95% = [0,39-0,64] ; p<0,0001.

Il n'est pas apparu de différence d'efficacité entre les deux schémas posologiques de traitement par pembrolizumab : HR= 0,91 ; IC95% = [0,71-1,16] ; p=0,4930.

La médiane de survie sans progression a été de 2,9 mois dans les deux groupes de traitement par pembrolizumab et elle a été de 2,7 mois dans le groupe CCI.

Le pourcentage de SSP à 12 mois a été estimé à 22%, IC95% = [15-30] dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg versus 24%, IC95% = [16-33] (69 patients) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg versus 4%, IC95% = [1-10] dans le groupe CCI.

Survie globale
Il n'est pas apparu de différence en terme de survie globale entre les différents groupes de traitement avec un pourcentage de décès de 41% (73/180) dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg/3 sem, de 38% (69/181) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem et de 44% (78/179) dans le groupe CCI :
- HR pembrolizumab 2 mg/kg versus CCI = 0,88 ; IC95% = [0,64-1,22] ; p=0,2294.
- HR pembrolizumab 10 mg/kg versus CCI = 0,78 ; IC95% = [0,56-1,08] ; p=0,0664.
- HR pembrolizumab 2 versus 10 mg/kg = 0,88 ; IC95% = [0,63-1,22] ; p=0,4395.

L'analyse finale de l'étude n'a pas encore pu être réalisée.

Critères de jugements secondaires
Le pourcentage de réponse objective a été de 21% (38/180 patients, réponse complète : 4/38) dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg, 25% (46/181, réponse complète : 5/46) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg et de 5% (8/179, réponse complète : 0/8) dans le groupe CCI.

La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte dans les groupes de traitement par pembrolizumab 2 et 10 mg/kg, et a été de 9,3 mois dans le groupe CCI.
Le délai médian d'obtention d'une réponse a été de 3,3 mois dans les groupes de traitement par pembrolizumab 2 mg/kg et CCI, et a été de 3,8 mois dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg.

Des analyses de la SSP et de la SG selon le statut PD-L1 du patient étaient prévus au protocole, néanmoins le risque alpha n'a pas été contrôlé et le nombre de sujets nécessaires pas calculé pour obtenir une puissance suffisante. Les résultats en sont présentés à titre d'information.
La SSP selon le statut PD-L1 des patients a été de :
Pembrolizumab 10 mg/kg versus CCI :
- Patients PD-L1 positifs : HR = 0,49, IC95%= [0,35-0,69]
- Patients PD-L1 négatifs : HR = 0,41, IC95%= [0,23-0,72]
Pembrolizumab 2 mg/kg versus CCI :
- Patients PD-L1 positifs : HR = 0,54, IC95%= [0,39-0,75]
- Patients PD-L1 négatifs : HR = 0,89, IC95%= [0,53-1,50]

Au moment de cette analyse intermédiaire, il n'est pas observé de bénéfice clinique supérieur au groupe CCI en termes de SG, quel que soit le statut PD-L1 des patients.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données des études cliniques

Tableau 1 : Données de tolérance de l'étude 001 - population ITT traitée (patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement)

	Etude 001			
	Cohorte B2		Cohorte D	
	pembrolizumab 2 mg/kg	pembrolizumab 10 mg/kg	pembrolizumab 2 mg/kg	pembrolizumab 10 mg/kg
Population ITT traitée (nb de patients)	89	84	51	52
Durée médiane de traitement	6,8 mois	6,8 mois	8,6 mois	8,2 mois
Nombre médian de doses reçues	9	10	11	11,5
Evénements indésirables (EI)	99% (88/89)	98% (82/84)	100% (51/51)	98% (51/52)
Nausées	33%	32%	29%	46%
Vomissements	17%	18%	18%	15%
Diarrhée	23%	26%	33%	31%
Constipation	24%	25%	22%	25%
Fatigue	48%	50%	39%	58%
Anémie	15%	20%	18%	14%
Prurit	30%	25%	20%	33%
Rashs cutanés	28%	25%	24%	27%
Vitiligo	12%	7%	10%	14%
Toux	32%	32%	29%	29%
Perte d'appétit	28%	24%	14%	19%
Arthralgie	23%	29%	31%	31%
EI de grades 3-5	42%	48%	37%	42%
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	6% (5)	12% (10)	4% (2)	10% (5)
EI ayant entrainé le décès au maximum dans les 90 jours suivant la dernière dose de traitement	0	0	0	0
Décès imputés au traitement	0	0	0	0
EI d'origine immunologique*	15% (13)	10% (8)	29% (15)	12% (6)
EI grade 3-5	3% (3)	4% (3)	4% (2)	2% (1)

* Les principaux ont été les dysthyroïdies

Tableau 2 : Données de tolérance de l'étude 002 - population ITT traitée (patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement)

	Etude 002		
	pembrolizumab 2 mg/kg	pembrolizumab 10 mg/kg	chimiothérapie au choix de l'investigateur
Population ITT traitée	178/180	179/181	171/179
Durée médiane de traitement	4,0 mois	5,2 mois	2,7 mois
Evénements indésirables (EI)	97% (172/178)	99% (178/179)	98% (167/171)
Nausées	20%	24%	42%
Vomissements	8%	18%	23%
Diarrhée	21%	18%	20%
Constipation	21%	22%	21%
Fatigue	38%	47%	48%
Anémie	17%	11%	26%
Prurit	25%	30%	8%
Rashs cutanés	14%	14%	8%
Toux	17%	20%	16%
Alopécie	3%	1%	21%
Perte d'appétit	16%	25%	23%
Arthralgie	15%	12%	10%
EI de grades 3-5	47%	44%	52%
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	15% (18)	15% (26)	12% (20)
EI ayant entrainé le décès au maximum dans les 90 jours suivant la dernière dose de traitement	6% (11/178)	5% (8/179)	5% (8/171)
Décès imputés au traitement	0	0	0
EI faisaient l'objet d'une surveillance particulière* (EI grade 3-5)	16% (3%)	20% (7%)	2% (1%)
Diarrhées grade ≥ 3 + colites grade ≥ 2 (n)**	2% (3)	3% (5)	3% (5)
Hyperthyroïdie, hypophysite, hypothyroïdie (n)**	1% (1)	0%	0%
Pneumopathie inflammatoire de grade ≥ 3 (n)**	0%	2% (3)	0%
Rash de grade ≥ 3 (n)**	0%	0%	0%

*EI d'origine immunologique potentielle - ** EI d'origine immunologique préspécifiés au protocole.

Tableau 3 : Données de tolérance de l'étude 006 - population ITT traitée (patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement)

	Etude 006		
	pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines	pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines	ipilimumab
Population ITT traitée	278/279	277/277	256/278
Durée médiane de traitement	7,0 mois	6,0 mois	2,3 mois
Nombre médian de doses	14	9	4
Evénements indésirables (EI)	99% (275/278)	96% (265/277)	95% (242/256)
Nausées	26%	25%	23%
Vomissements	15%	9%	14%
Diarrhée	32%	28%	31%
Constipation	19%	15%	13%
Fatigue	34%	35%	31%
Anémie	11%	11%	6%
Prurit	23%	21%	28%
Rashs cutanés	21%	21%	17%
Toux	21%	19%	8%
Vitiligo	12%	14%	2%
Perte d'appétit	17%	20%	15%
Arthralgie	21%	20%	11%
EI de grades 3-5	44%	39%	37%
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	9% (25)	12% (32)	13% (33)
EI ayant entrainé le décès au maximum dans les 90 jours suivant la dernière dose de traitement	3% (7/278)	2% (6/277)	1% (3/278)
Décès imputés au traitement	0	0	1
EI faisaient l'objet d'une surveillance particulière*	23%		18%
EI grade 3-5	12%		6%

**Les principaux ont été : troubles endocriniens (hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite), colites, rashs et prurit.*

8.2.2 Plan de gestion des risques

KEYTRUDA fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen.
Les risques identifiés importants sont :
Evénements indésirables d'origine immunologique :
- hypophysite (incluant hypopituitarisme et insuffisance surrénalienne secondaire),
- troubles thyroïdiens (incluant : hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdite),
- uvéïte,
- colite,
- pancréatite,
- hépatite,
- diabète de type 1,
- myosite,
- néphrite,
- pneumopathie inflammatoire,
- réactions cutanées sévères.

Réactions liées à la perfusion

Les risques potentiels importants sont :
Evénements indésirables d'origine immunologique :
- perforation gastro-intestinale secondaire à une colite
- immunogénicité.

08.3 Résumé & discussion

Dans une étude de phase I/II (Keynote 001), dont l'objectif était d'évaluer l'activité anti-tumorale et la tolérance et du pembrolizumab à différents schémas posologiques, chez des patients atteints d'un mélanome avancé avec ou sans mutation B-RAF, naïfs ou en 2ème ligne de traitement, il n'a pas été montré de différence entre les groupes pembrolizumab 2 versus 10 mg/kg toutes les 3 semaines, en termes de réponse objective (critère de jugement principal).

Dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert (étude Keynote 006) réalisée chez 834 patients adultes ayant un mélanome non résécable ou métastatique avec ou sans mutation B-RAF, en première ligne de traitement, lors de la deuxième analyse intermédiaire (= analyse finale de la SSP et intermédiaire de la SG) :
- En termes de SSP (progression ou décès), 62% (173/279) d'événements sont survenus dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/2 sem, 61% (170/277) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem et 71% (198/278) dans le groupe ipilimumab :

- HR Pembrolizumab/2 sem versus ipilimumab = 0,60 ; IC95% = [0,49-0,74] ; p< 0,00001
- HR Pembrolizumab/3 sem versus ipilimumab = 0,59 ; IC95% = [0,48-0,73] ; p< 0,00001

- La survie globale a été, en pourcentage de décès, de 31% (85/279) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/2 sem, de 33% (92/277) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem et de 40% (112/278) dans le groupe ipilimumab :

- HR pembrolizumab toutes les 2 sem versus ipilimumab = 0,63 ; IC95% = [0,47-0,83] ; p=0,00052 (<p nominal=0,005 prédéfini au protocole).
- HR pembrolizumab toutes les 3 sem versus ipilimumab = 0,69 ; IC95% = [0,52-0,90] ; p=0,00358 (<p nominal=0,005 prédéfini au protocole).

La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des 3 groupes de traitement.

Cette étude présente certaines limites :
- La posologie évaluée est celle de 10 mg/kg/3 semaines au lieu des 2 mg/kg toutes les 3 semaines retenue par l'AMM.
- L'étude était en ouvert, alors qu'une étude en double aveugle était réalisable.

Dans une étude de phase II, randomisée, en ouvert (étude Keynote 002) réalisée chez 540 patients adultes ayant un mélanome non résécable ou métastatique avec ou sans mutation B-RAF et prétraités par ipilimumab, lors de la deuxième analyse intermédiaire (l'analyse principale de la SSP et à l'analyse intermédiaire de la SG) :
En termes de survie sans progression (progression de la maladie ou décès), 72% (129/180) d'événements sont survenus dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg/3 sem, 70% (126/181) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem et 87% (155/179) dans le groupe CCI :
- HR pembrolizumab 2 mg/kg versus CCI = 0,57 ; IC95% = [0,45-0,73] ; p<0,0001.
- HR pembrolizumab 10 mg/kg versus CCI = 0,50 ; IC95% = [0,39-0,64] ; p<0,0001.

Il n'est pas apparu de différence en terme de survie globale entre les différents groupes de traitement, avec un pourcentage de décès de 41% (73/180) dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg/3 sem, de 38% (69/181) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem et de 44% (78/179) dans le groupe CCI :
- HR pembrolizumab 2 mg/kg versus CCI = 0,88 ; IC95% = [0,64-1,22] ; p=0,2294.
- HR pembrolizumab 10 mg/kg versus CCI = 0,78 ; IC95% = [0,56-1,08] ; p=0,0664.
- HR pembrolizumab 2 versus 10 mg/kg = 0,88 ; IC95% = [0,63-1,22] ; p=0,4395.

Le pembrolizumab a démontré un bénéfice clinique quel que soit le schéma posologique en termes de survie sans progression en deuxième ou troisième ligne de traitement chez les patients précédemment traités par ipilimumab. Néanmoins les données de cette étude ne sont pas assez robustes pour conclure sur le bénéfice clinique apporté par pembrolizumab en termes de survie globale. L'analyse finale de cette étude est prévue en 2017.

Le pembrolizumab semble présenter un meilleur profil de tolérance que les chimiothérapies classiques ou que l'ipilimumab. Des événements indésirables graves (grade ≥ 3) ont été rapportés chez 37 à 47% des patients selon les études pour le schéma posologique pembrolizumab 2 mg/kg (posologie de l'AMM), les plus fréquemment observés sont d'origine immunologique : dysthyroïdies, diarrhée, colites, pneumopathies, prurit, rashs.

Aucune valeur seuil d'expression PDL-1 n'est standardisée et validée, celle-ci varie d'une étude à l'autre selon les molécules évaluées. Ce biomarqueur ne peut, en l'état actuel des connaissances être utilisé pour apprécier une éventuelle différence selon l'expression de PDL-1.

08.4 Programme d'études[5]

- Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Rapport final de l'étude KEYNOTE 002
Date de soumission des données à l'EMA : 1er trimestre 2017

- Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Rapport final de l'étude KEYNOTE 006
Date de soumission des données à l'EMA : 1er trimestre 2017

- Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) :
- Mise à jour de l'analyse finale de l'étude 002 pour les données d'efficacité dans les sous-groupes comparant 2 vs 10 mg/kg toutes les 3 semaines

[5] KEYTRUDA. EPAR (European Public Assessment Report) 2015

- Données d'efficacité dans les sous-groupes comparant 2 vs 10 mg/kg toutes les 3 semaines de l'étude 001, en utilisant les données collectées à la date du 18 octobre 2014 pour les Parties B2 et D de l'étude 001, en fonction de la dose.

Date de soumission des données à l'EMA : 1er trimestre 2017, 3ème trimestre 2015

- Des biomarqueurs autres que le statut d'expression PD-L1 par IHC (par exemple PD-L2, signature ARN, etc.), prédictifs de l'efficacité de pembrolizumab, doivent être investigués avec davantage d'information sur les modalités d'expressions de PD-L1 obtenues dans les études en cours dans le mélanome :

- Comparaison entre tissus archivés et tissus nouvellement obtenus pour le marquage par IHC PD-L1
- Comparaison de l'IHC PD-L1 des tissus tumoraux entre pré- et post-traitement
- Données sur la signature génétique par Nanostring ARN
- Marquage IHC pour PD-L2
- Données sur le profil ARN et protéomique du sérum

Données sur le profil immunocellulaire (sang périphérique)

Date de soumission des données à l'EMA : 1er trimestre 2017

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résécable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation B-RAF de la tumeur :

- En l'absence de mutation B-RAF et selon les recommandations de l'ESMO[4] et du NCCN[3], le nivolumab (OPDIVO) et le pembrolizumab (KEYTRUDA) sont l'option préférentielle pour la première ligne de traitement.

En deuxième ligne de traitement, l'ipilimumab représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTL4 (ipilimumab) après évolution sous anti-PD1.

- En cas de mutation B-RAF, le traitement comprend en premier lieu une thérapie ciblée par inhibiteurs de B-RAF : le vemurafenib (ZELBORAF) ou le dabrafenib (TAFINLAR). La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue[4] et notamment le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en première ligne.

En deuxième ligne de traitement, le nivolumab et le pembrolizumab sont recommandés[4].

Enfin, les chimiothérapies classiques (dacarbazine, etc…) restent des alternatives en l'absence d'accès à un essai clinique ou aux nouvelles thérapies.

La place de la chirurgie de la métastase, de la radiothérapie complémentaire ou de la radio chirurgie doit être discutée

L'association d'une nouvelle classe de médicaments, les inhibiteurs de protéines kinases MEK aux inhibiteurs de B-RAF est en cours d'évaluation par les autorités de santé (trametinib en association au dabrafenib) ou bénéficie d'une ATU en première ligne de traitement chez les patients B-RAF mutés de statut ECOG 0 ou 1 (cobimétinib en association au vemurafenib) depuis juin 2015.

010 CONCLUSIONS DU COLLEGE

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, le collège estime :

010.1 Service Médical Rendu

◗ Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, qui peut, lorsqu'il est avancé, se compliquer de métastases et engager le pronostic vital à court ou moyen terme.

◗ Il s'agit d'un traitement spécifique du mélanome à visée curative.

◗ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

◗ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses : le vemurafenib (ZELBORAF) et le dabrafenib (TAFINLAR) chez les patients porteurs d'une mutation B-RAF, l'ipilimumab (YERVOY), la dacarbazine (DETICENE), la fotémustine (MUPHORAN) chez les patients non porteurs d'une mutation B-RAF.

◗ Il s'agit d'un traitement de première ligne chez les patients non porteurs d'une mutation B-RAF. Le pembrolizumab est une alternative possible chez les patients B-RAF mutés.

◗ Intérêt de santé publique :
En 2012, 1705 décès secondaires à un mélanome cutané ont été recensés en France (CépiDc-Inserm), et un peu plus de 11 000 nouveaux cas de mélanomes cutanés, tous stades confondus, ont été estimés (InVS/INCa, 2013).
Le poids sur la santé publique associé aux mélanomes et autres cancers cutanés a été estimé par l'OMS à environ 160 000 DALY en zone Eur-A en 2004 (75 000 DALY en France en 2012). Ce poids est modéré, et peut être considéré comme faible pour les mélanomes non résécables et métastatiques.
L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer est un besoin de santé publique inscrit dans le Plan cancer 2014-2019.

D'après les résultats de l'étude menée chez des patients naïfs de traitement systémique actuellement disponibles, KEYTRUDA a démontré un bénéfice clinique supérieur en termes de survie globale et sans progression dans une posologie différente de la posologie d'AMM par rapport à l'ipilimumab, quel que soit le statut du patient vis-à-vis de la mutation BRAF. Un impact important sur la morbidité et la mortalité des patients naïfs de traitement systémique peut donc être attendu pour KEYTRUDA, cet impact potentiel doit être confirmé par des résultats plus complets, à la posologie définie par l'AMM.
Les résultats de l'étude menée chez des patients pré-traités par ipilimumab mettent en évidence une amélioration de survie sans progression par rapport à la chimiothérapie au choix de l'investigateur (dacarbazine ou temozolomide, ou paclitaxel ou carboplatine+paclitaxel). Des résultats plus complets, sont donc attendus, permettant d'évaluer l'impact de KEYTRUDA sur la mortalité des patients ayant déjà reçu au moins une première ligne de traitement par ipilimumab.

KEYTRUDA n'apporte qu'une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.
Le traitement par KEYTRUDA doit être administré en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines et doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. Ainsi, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins pour KEYTRUDA.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique modéré pour la spécialité KEYTRUDA chez les patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique.

Compte tenu de ces éléments, le collège considère que le service médical rendu par KEYTRUDA 50 mg est important en « monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). »

Le collège donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

◗ Taux de remboursement proposé : 100 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu des données disponibles, le collège considère que KEYTRUDA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

010.3 Population cible

La population cible de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie correspond aux patients adultes atteints de mélanome non résécable (IIIc) ou métastatique à distance (IV) et naïfs de traitement.

D'après les données FRANCIM, la prévalence partielle instantanée calculée à la fin de 2004 était de 31 278 cas de mélanomes dont 28 968 sans métastase et 2 310 avec métastases (stade IV)[6]. L'évolution de la prévalence des mélanomes avancés dans le temps peut être considérée comme légèrement croissante. En prenant l'hypothèse d'une évolution de la prévalence équivalente à celle de l'évolution de l'incidence brute de 2,2 % par an, on estime la prévalence des mélanomes de stade IV à la fin 2014 à 2 870 patients[7].

Le ratio entre le stade non résécable IIIc et le stade IV n'est pas connu. Il est estimé à 11,8% sur la base de l'étude MELODY (l'échantillon à l'inclusion de l'étude MELODY comprenait 195 patients de stade IV et 23 patients de stade III non résécable[6Erreur ! Signet non défini.]), soit 338 patients (2 870 x 11,8%) de stade non résécable (IIIc). Cela porterait donc la population des mélanomes de stade non résécable (IIIc) ou métastatique (IV) à un maximum de 3 208 patients (2 870 + 338).
La prévalence des mélanomes de stade III non opérables et IV est estimée à 3 208 patients.

La fréquence de la mutation B-RAF en France est de 38% (INCa, 2012)[2], ainsi on estime le nombre de patients B-RAF mutés à 1 219 et le nombre de patients B-RAF sauvages à 1 988.

Au total la population cible de KEYTRUDA chez les patients avec un mélanome non résécable ou métastatique, naïfs de traitement peut être estimée à 3 208 patients.

[6] ETUDE COLLABORATIVE FRANCIM, Hospices Civils de Lyon, InVS, CepiDc. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Fiche : Mélanome de la peau. 30 janvier 2008
[7] Avis de la Commission de la Transparence de YERVOY (ipilimumab) en date du 19 décembre 2014

011 RECOMMANDATIONS DU COLLEGE

Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Le présent avis sera publié au *Bulletin Officiel* Santé-Protection sociale-Solidarité.

Fait le 16 mars 2016

Pour le collège,
la présidente
Pr A. Buzyn

signé